

**УПУТСТВО
ЗА НАДЗОР НАД НЕЖЕЉЕНИМ ДОГАЂАЈИМА НАКОН
ИМУНИЗАЦИЈЕ**



**Институт за јавно здравље Србије
„Др Милан Јовановић Батут“**



**у сарадњи са Агенцијом за лекове и
медицинска средства Србије**



**уз подршку Министарства здравља
Републике Србије**

ЦИЉ УПУТСТВА

Полазећи од чињенице да је данас учесталост заразних болести које се могу спречити имунизацијом ниска и да је због тога пажња јавности све више фокусирана на безбедност вакцина, Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“ у сарадњи са Агенцијом за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС), уз подршку Министарства здравља Републике Србије, припремо је ово Упутство као стручно методолошко упутство (СМУ) у циљу унапређења надзора над нежељеним догађајима након имунизације (НДНИ), чиме би се допринело безбеднијој примени вакцина и повећало поверењу јавности у безбедност вакцина и имунизациону праксу у нашој држави.

Ово Упутство је намењено свим здравственим радницима који спроводе активности на реализацији националног програма имунизације са циљем да се ажурије и прецизније пријављују НДНИ и спроводи њихово истраживање, које је предуслов за процену могуће узрочне повезности НДНИ са примењеном вакцином, односно имунизацијом.

Да би се претходни задатак у потпуности остварио у овом Упутству су поред организације система надзора над НДНИ, дате дефиниције НДНИ које треба пријавити, очекивано време њиховог јављања, као и сви кораци које је неопходно спровести у току истраживања и утврђивања нивоа вероватноће узрочно-последичне повезаности између НДНИ и вакцине чија је примена претходила самом догађају.

Ово Упутство је настало као резултат превода и адаптације докумената и публикација Светске здравствене организације (СЗО) које се односе на надзор над нежељеним догађајима након имунизације, у складу са законском и подзаконском регулативом Републике Србије која се односи на област имунизације и фармаковигиланце.

I - УВОД

Шта је имунизација?

Имунизација је превентивна мера заштите особа од заразних болести давањем вакцина и/или имуноглобулина хуманог порекла, имунобиолошких препарата који садрже специфична антитела или антиинфективних моноклонских антитела. Активна имунизација подразумева примену вакцине у циљу да се изазове имунски одговор, који обезбеђује отпорност организма према одређеном заразном обољењу. Представља најефикаснију, најекономичнију и најшире примењивану меру примарне превенције заразних болести, којом се постиже стварање индивидуалног и колективног имунитета популације. Доприносом побољшању колективног имунитета, индиректно се штите и особе које нису могле бити вакцинисане из било ког разлога.

Које су користи од вакцинације?

Захваљујући вакцинацији, на глобалном нивоу искорењене су велике богиње, а процес искорењивања дечије парализе приводи се крају. Процеси елиминације морбила и рубеле (по регионима СЗО), као и контроле хепатитиса Б, спроводе се применом више стратегија, од којих имунизација заузима прво место.

Шта је вакцина и како делује?

Вакцина је биолошки медицински производ тј. имунолошки лек који ствара или појачава имунитет организма према одређеном инфективном обољењу. Поред активне супстанце - антигена (живог ослабљеног микроорганизма, инактивисаног микроорганизма, дела микроорганизма, ослабљеног токсина микроорганизма и сл.) задуженог за настанак имунитета, вакцине садрже већи број других компоненти које имају одређене функције. Једна од класификација вакцина на основу карактеристике активне супстанце (антигена) приказана је у Табели 1. Вакцина стимулише имуни систем тако да он може да препозна, уништи и „запамти“ страни антиген, односно неки од микроорганизама којима може бити изложен током живота.

По чему се вакцине разликују од других лекова?

Вакцине се значајно разликују од других лекова. Користе се као превентивна мера против озбиљних инфективних болести, дају се здравим особама и то посебно деци у вулнерабилном узрасту и имају веома комплексан састав. За разлику од других лекова, излагање вакцинама је краткотрајно, а одговор дуготрајан (примена једне или неколико доза вакцине обезбеђује дуготрајан имунитет), при чему директна корист за вакцинисану особу није очигледна. Успех вакцинације огледа се тек у смањењу учесталости инфективних болести у некој средини. Последица тога је ограничена прихватљивост сваког потенцијалног ризика које имунизација носи са собом и појава нежељених догађаја након имунизације изазива већу пажњу опште и стручне јавности, него нежељене реакције након примене других лекова.

Табела 1. Класификација вакцина

Вакцине сачињене од живих ослабљених (атенуисаних) узрочника болести	Бактеријске: · BCG вакцина
	Вирусне: · OPV · MMR вакцина · Вакцина против варичеле · Вакцина против гастроентеритиса изазваног ротавирусом · Вакцина против жуте грознице и сл.
Вакцине сачињене од инактивисаних („мртвих“) узрочника болести	Бактеријске: · Целоћелијска вакцина против великог кашља
	Вирусне: · IPV · Инактивисана вакцина против јапанског енцефалитиса
Вакцине сачињене од „пречишћених“ делова микроорганизама (тзв. подјединичне вакцине)	Вакцине на бази протеина: · Вакцина против вирусног хепатитиса Б · Ацелуларна вакцина против великог кашља
	Вакцине на бази полисахарида: · Менингококна полисахаридна вакцина · Пнеумококна полисахаридна вакцина · Полисахаридна вакцина против трбушног тифуса
	Вакцине на бази коњугата полисахарида и протеина (тзв. коњуговане вакцине): · Коњугована вакцина против <i>Haemophilus influenzae</i> тип б (Hib) · Коњугована вакцина против менингококног менингитиса · Коњугована вакцина против пнеумокока
Вакцине сачињене од атенуисаних/ослабљених токсина микроорганизама (тзв. токсоида)	· Вакцина против тетануса (токсоид тетануса) · Вакцина против дифтерије (токсоид дифтерије)

Шта може да утиче на дејство вакцина?

На дејство и ефикасност вакцина утичу бројни фактори, као што су:

- **тип вакцине** (живе, атенуисане вакцине имају другачији механизам дејства од инактивисаних или пречишћених протеинских антигена);
- **помоћне супстанце** као што су:
 - адјуванси - појачавају имуногеност и реактогеност вакцина,
 - стабилизатори - обезбеђују постојаност вакцина током чувања (складиштења),
 - конзерванси - користе се за спречавање контаминације преосталих доза вакцина у бочици (само код вишедозних паковања вакцина),
 - резидуални садржај - антибиотици или конзерванси који се користе у процесу производње и уклањају, али постоји могућност њиховог присуства у траговима у готовом производу.

Наведене помоћне супстанце налазе се у вакцинама у изузетно малим концентрацијама. Квалитативни и квантитативни састав активних супстанци сваког лека наводи се у Сажетку карактеристика лека (вакцине).

- **комбиновање антигена** - када је у једној вакцини комбиновано више антигена за превенцију више инфективних обољења смањује се број потребних ињекција и самим тим број нежељених реакција повезаних са њима (нпр. локалне реакције, реакције повезане са анксиозношћу због примене вакцине);
- **биолошки систем у процесу производње** (могућа варијабилност у саставу између појединих серија финалног производа је дефинисана);
- **календар вакцинације** (број доза и размак);
- **начин примене вакцине** (орално, субкутано или интрамускуларно);
- **популација која се вакцинише** (имунски одговор зависи од узраста, а примена неких вакцина у трудноћи је контраиндикована).

Треба имати на уму да ниједан лек, па тако ни вакцина, није 100% безбедан и ефикасан.

Шта је вакциновигиланца?

Вакциновигиланца је скуп активности повезаних са откривањем, проценом и разумевањем нежељених догађаја/реакција након имунизације и свих других проблема који се односе на вакцину или на имунизацију, укључујући и размену информација (комуникацију) о томе, у циљу њиховог спречавања.

Шта је нежељени догађај након имунизације?

Нежељени догађај након имунизације (НДНИ) је медицински инцидент који се догодио након извршене имунизације и не мора бити узрокован применом имунобиолошког препарата.

Нежељени догађај може бити сваки неповољан и неочекиван знак, симптом, абнормалан лабораторијски налаз или обољење.

Шта је нежељена реакција након имунизације?

Уколико се покаже да је НДНИ у могућој узрочној вези са примењеним имунобиолошким препаратом, онда се ради о нежељеној реакцији (НР) након имунизације.

Које се врсте нежељених догађаја/реакција срећу у имунизационој пракси?

1. **НР на вакцину (Вакцином узроковна НР)** - нежељени догађај који је проузрокован или потпомогнут (индукован), правилно примењеном вакцином, због њених специфичних особина, односно самог састава вакцине (нпр. поствакцинални полиомијелитис након примене OPV вакцине, „мала болест“ након примене MMR вакцине).
2. **НР услед дефекта квалитета вакцине** - нежељени догађај који је проузрокован или потпомогнут дефектом квалитета вакцине, укључујући дефект квалитета медицинског средства за апликацију вакцине обезбеђеног од стране произвођача, које може бити саставни део паковања вакцине.
3. **НР услед грешке у спровођењу имунизације (раније „програмска грешка“)** - нежељени догађај који је проузрокован грешком учињеном у току складиштења, прописивања или примене вакцине и који је по својој природи превентабилан, наведени у табели 2.
4. **Реакција услед анксиозности због примене вакцине** - нежељени догађај који је проузрокован пре страхом, болом или реакцијом на месту убода, него самом вакцином (синкопа након имунизације).
5. **Коинцидентални (случајни) догађај** - нежељени догађај који се десио после имунизације, али није узрокован примењеном вакцином (тј. постоји само временска повезаност са спроведеном имунизацијом, при чему би до догађаја дошло и да вакцина није апликована).

Табела 2. Класификација СЗО могућих грешака у спровођењу имунизације

Грешке у спровођењу имунизације		Пратеће реакције
Грешке у руковању вакцином	Изложеност вакцине температури ван опсега хладног ланца услед неадекватног транспорта, складиштења или руковања вакцином (и њеним растварачем)	Системске или локалне реакције услед промена у физичким својствима вакцине попут аглутинације алуминијумског адјуванса код вакцина осетљивих на замрзавање
	Примена вакцине којој је истекао рок употребе	Смањена заштита као резултат губитка потентности, односно нестабилности атенуисаног узрочника
Грешке у прописивању вакцине или непридржавању препорука за примену	Непоштовање контраиндикација	Анафилакса, дисеминована инфекција атенуисаним узрочником из вакцине нпр. дисеминована BCG инфекција, поствакцинални полиомијелитис код имунодефицијентних лица након давања OPV
	Пропусти у поштовању индикација за вакцинацију, прописивању броја доза, временских размака између вакцина/ доза исте вакцине, места и начина апликације вакцине	Системске и/или локалне реакције, неуролошке, мишићне, васкуларне или повреде кости због неодговарајућег места примене, употребе неодговарајуће игле или неодговарајуће технике примене вакцине
Грешке у примени	Употреба погрешног растварача или другог лека уместо одговарајуће вакцине	Неуспешна вакцинација услед примене неодговарајућег растварача, реакције на примењени лек/растварач уместо одговарајуће вакцине/ растварача
	Непоштовање принципа асепсе и антисепсеили неодговарајућа процедура приликом употребе вишедозног паковања	Инфекција на месту/ван места примене вакцине

НДНИ од посебног значаја

Озбиљан НДНИ - сваки НДНИ који за исход има смрт или животну угроженост, захтева болничко лечење или продужење постојећег болничког лечења, доводи до трајног или значајног инвалидитета или онеспособљености или представља конгениталну аномалију или дефект при рођењу.

Било који НДНИ који захтева медицинску интервенцију да би се спречио један од горе наведених исхода, такође се може сматрати озбиљним.

Тежак (изражен) НДНИ - има висок степен интензитета. Градација интензитета обухвата благе, умерене и тешке реакције. Тежак НДНИ може и не мора испуњавати критеријуме озбиљности.

Неочекиван НДНИ - сваки НДНИ који се десио након имунизације и који по својој природи, озбиљности, току, исходу и учесталости испољавања, не одговара до тада познатим нежељеним реакцијама на примењену вакцину/имунобиолошки препарат, наведеним у *Сажетку карактеристика лека*.

Кластер (серија) НДНИ - два или више случаја истог или сличног НДНИ који су повезани временски, географски (просторно) и/или са примењеном вакцином/имунобиолошким препаратом. Кластери НДНИ су обично повезани са одређеним добављачем/пружаоцем здравствене услуге, здравственом установом и/или серијом или бочицом вакцине (вишедозна паковања).

II - НАДЗОР НАД НДНИ

Надзор представља континуирано, системско прикупљање података који се анализирају и дистрибуирају свим учесницима надзора, као и надлежним органима и институцијама како би се омогућило доношење одлука и спровођење акција у циљу заштите здравља становништва.

Основни циљ надзора над НДНИ је рана детекција и утврђивање узрока настанка НДНИ, као и брз и адекватан одговор, с циљем да се смањи негативан утицај на здравље појединаца, али и сам програм имунизације, с обзиром да било каква забринутост стручне и опште јавности, у погледу безбедности вакцина може условити пад у обухвату имунизацијом.

Специфични циљеви надзора над НДНИ

- идентификовати проблеме са вакцинама који могу настати услед својстава саме вакцине или одступања од стандарда квалитета, као и открити, кориговати и спречити нежељене реакције настале због грешака у спровођењу имунизације;
- осигурати да коинцидентални догађаји не буду грешком приписани реакцији на вакцине и на тај начин негативно утичу на поверење стручне и опште јавности у програм имунизације;
- обезбедити и олакшати процену узрочности индивидуалних пријава НДНИ;
- идентификовати евентуалне кластере НДНИ или необично високе стопе јављања НДНИ, чак и оних који се сматрају благим и очекиваним;

- идентификовати догађаје који могу указати на претходно непознате или потенцијалне реакције на вакцину (сигнал) и генерисати нове хипотезе о узрочној вези између догађаја и вакцине;
- одржати поверења заједнице и здравствених радника у програм имунизације одговарајућим и правовременим одговорима на њихову забринутост у вези са безбедношћу вакцина;
- одредити вредности стопа јављања нежељених реакција на вакцине и упоредити их са очекиваним стопама њиховог јављања по имунизационим пунктовима, општинама, државама, регионима СЗО и на глобалном нивоу;
- сарађивати и размењивати информације са националном и регионалном канцеларијом СЗО, као и на глобалном нивоу у циљу добијања додатних информација о безбедности вакцина.

Надзор над НДНИ регулисан је Законом о заштити становништва од заразних болести („Сл. гласник РС”, бр. 15/16), као и Правилником о допуни правилника о пријављивању заразних болести и других здравствених питања („Сл. гласник РС”, бр. 44/17, 58/18), којим су ближе дефинисане улоге и одговорности учесника у надзору.

Истовремено, систем надзора над нежељеним реакцијама на лекове, укључујући и имунолошке лекове регулисан је и Законом о лековима и медицинским средствима („Сл. гласник РС”, бр. 30/2010, 107/2012 и 113/2017), као и Правилником о начину пријављивања, прикупљања и праћења нежељених реакција на лекове (Сл. гласник РС”, бр. 64/2011, 75/2017 и 82/2017).

Основни кораци у надзору над НДНИ су:

- **Откривање и пријављивање**
- **Истраживање**
- **Процена узрочне повезаности вакцине/имунобиолошког препарата и НДНИ**
- **Повратна информација свим учесницима у надзору у циљу предузимања корективних мера**

Организација надзора над НДНИ, односно учесници у надзору, њихове улоге и одговорности приказани су у табели 3.

Табела 3. Организација надзора над НДНИ у Републици Србији по нивоима

НИВО	Одговорности/активности
ЛОКАЛНИ	Здравствени радник који је открио НДНИ - пријављује НДНИ надлежном ЗЈЗ/ИЈЗ и АЛИМС-у

<p style="text-align: center;">ОКРУЖНИ</p>	<p>Епидемиолошка служба надлежног ИЈЗ/ЗЈЗ</p> <ul style="list-style-type: none"> - доставља пријаву ИЈЗ Србије, - спроводи истраживање дефинисаних НДНИ, - доставља податке о спроведеном истраживању ИЈЗ Србије и Стручном тиму надлежног ЗЈЗ/ИЈЗ. <p>Стручни тим надлежног ИЈЗ/ЗЈЗ</p> <ul style="list-style-type: none"> - врши прелиминарну процену узрочности НДНИ - доноси закључак о утврђеној/неутврђеној тежој НР након имунизације и доставља га ИЈЗ Србије - Закључак о утврђеној/неутврђеној тежој НР након имунизације Стручног тима на националном нивоу доставља здравственом раднику који је пријавио НДНИ
<p style="text-align: center;">НАЦИОНАЛНИ</p>	<p>ИЈЗ Србије</p> <ul style="list-style-type: none"> - пружа стручну подршку мрежи ИЈЗ/ЗЈЗ за теренско истраживање НДНИ, - доставља Стручном тиму на националном нивоу податке о спроведеном истраживању НДНИ и закључак о утврђеној/неутврђеној тежој НР Стручног тима надлежног ИЈЗ/ЗЈЗ, - пружа повратну информацију учесницима у надзору (мрежа ИЈЗ/ЗЈЗ, АЛИМС) о финалној класификацији НДНИ од стране Стручног тима на националном нивоу, - води базу пријављених НДНИ и утврђених озбиљних/тежих НР након имунизације на основу закључака Стручног тима на националном нивоу <p>АЛИМС</p> <ul style="list-style-type: none"> - Прикупља, обрађује и процењује случајеве нежељених реакција на вакцине. - Води националну базу свих пријављених нежељених реакција на лекове (укључујући вакцине) - Прослеђује пријаве у глобалну базу VigiBase коју води Колаборативни центар СЗО у Упсали - Процењује периодичне извештаје о безбедности вакцине које носиоци дозволе достављају АЛИМС-у - Одобрава измене и допуне информација о вакцинама (Сажетак карактеристика лека и Упутство за лек) - На основу прикупљених података о нежељеним реакцијама на лек (укључујући вакцине) у промету, АЛИМС може да: <ol style="list-style-type: none"> 1. измени услове из дозволе за лек,

	<p>2. донесе одлуку о престанку важења дозволе за лек, односно да привремено стави ван снаге дозволу за лек,</p> <p>3. предложи Министарству здравља да обустави или забрани промет лека, односно повуче лек из промета.</p> <ul style="list-style-type: none"> - По захтеву Стручног тима на националном нивоу доставља информације значајне за класификацију НДНИ. - Извештава носиоца дозволе за лек/вакцину о озбиљној као и о тежој НР након имунизације. - Евидентира у бази финалну класификацију НДНИ коју установи Стручни тим на националном нивоу. <p>Стручни тим на националном нивоу</p> <ul style="list-style-type: none"> - Врши финалну класификацију НДНИ и закључак о утврђеној/неутврђеној тежој НР након имунизације доставља ИЈЗ Србије - Предлаже мере које треба предузети као одговор на утврђену НР након имунизације са ИЈЗ Србије
--	--

III - ПРИЈАВЉИВАЊЕ НДНИ

Доктор медицине који утврди постојање, односно посумња на НДНИ је дужан да у складу са законском регулативом сваки појединачни случај одмах пријави (телефоном, факсом, електронским путем) епидемиолошкој служби надлежног института/завода за јавно здравље (ИЈЗ/ЗЈЗ) и истовремено им достави пријаву НДНИ на прописаном обрасцу за пријављивање НДНИ (у прилогу).

Здравствена установа, чији је доктор медицине утврдио постојање НДНИ доставља пријаву и АЛИМС-у.

Надлежни ИЈЗ/ЗЈЗ копију обрасца пријаве НДНИ одмах по добијању доставља ИЈЗ Србије.

Образац за пријаву НДНИ неопходно је попунити у потпуности. Поред навођења и описа НДНИ, јако је важно унети и све остале тражене податке попут: основних података о примаоцу вакцине (иницијали, датум рођења или узраст, пол, релевантна медицинска историја), датума и времена појаве НДНИ, датума и времена примене суспектне вакцине, заштићени назив, број серије, рок употребе, број дозе по редоследу и начин примене суспектне вакцине (и свих других истовремено примењених вакцина).

Од здравственог радника који пријављује НДНИ очекује се да наведе и своје контакт податке, да би могао бити контактиран у циљу добијања додатних података.

Сваки НДНИ који испуњава критеријуме озбиљности треба пријавити одмах (без одлагања).

Такође неопходно је пријавите све неочекиване НДНИ, кластере НДНИ и сумњу на грешку при спровођењу имунизације.

Реакције на месту примене вакцине (црвенило и/или оток) које је неопходно пријавити су:

1. оток који захвата најближи зглоб
2. реакције које трају најмање три дана.

У табели 4 дате су дефиниције случајева НДНИ које треба пријавити.

Табела 4. Дефиниције случаја НДНИ које треба пријавити

НДНИ	ДЕФИНИЦИЈА	ВАКЦИНЕ (након чије примене су описане НДНИ)	ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ ТРЕТМАНА
Акутна флакцидна парализа (АФП)	Акутна појава млитаве парализе и слабости једног или више екстремитета и/или мишића инервисаних кранијалним нервима са наглим почетком код детета млађег од 15 година, која се испољила од 4. до 30. дана након примене OPV вакцине или од 4. до 75. дана након контакта са вакцинисаном особом OPV.	OPV	Тренутно не постоји специфична терапија. Симптоматска тј. супортивна терапија
Алергијска реакција	Акутна појава реакције преосетљивости коју карактерише нека од следећих манифестација: -отежано дисање/визинг; -кожне манифестације (уртикарија/екцем); -фацијални или генерализовани едем.	Све вакцине	Антихистамини, ретко постоји потреба за адреналином
Анафилактоидна реакција	Претерано изражена акутна појава реакције преосетљивости током 2 сата након примене вакцине, коју карактерише најмање једна од следеће три групе симптома: а) отежано дисање (визинг) или недостатак даха услед бронхоспазма;	Све вакцине	Адреналин, (антихистаминици могу бити од значајне помоћи)

	<p>b) кожне манифестације (уртикарија, фацијални едем или генерализовани едем);</p> <p>с) ларингоспазам или ларингеални едем.</p>		
Анафилактичка реакција	<p>Акутна, по живот опасна појава алергијске реакције (најчешће унутар периода од једног сата након примене вакцине, али може и касније – одложена форма) која је довела до циркулаторног колапса са или без бронхоспазма и/или ларингоспазма/ ларингеалног едема.</p>	Све вакцине	<p>Адреналин као приоритет, а по потреби и остали препарати за третман анафилактичког шока (антихистаминици, бронходилататори, i.v. раствори и др.)</p>
Апсцес на месту давања вакцине	<p>Флукуантна (покретљива и флексибилна) или дренажна лезија испуњена течношћу на месту давања ињекције, која се испољила у току периода од 7 дана након примене вакцине и која може бити стерилна (лезија присутна дуже од месец дана) или инфицирана бактеријама (лезија са инфламацијом, грозницом, пурулентном секрецијом и изолованом културом, као и могућом регионалном лимфаденопатијом).</p>	Све вакцине (искључујући вакцине које се примењују оралним путем)	<p>Аналгетици, инцизија, дренажа и антибиотици у случају бактеријске инфекције</p>
Arthus-ова реакција	<p>Масивна локализована реакција преосетљивости праћена болом, индурацијом и отицањем на месту давања ињекције уз ширење едема према најближем зглобу и могуће захватање читавог екстремитета, која обично почиње у периоду од 48 сати након примене вакцине и поступно се развија, а узрокована је комплексом антиген-антитело који је настао у присуству велике количине претходно формираних циркулишућих антитела.</p>	Најчешће вакцине које садрже токсин тетануса и пнеумокок на полисахаридна вакцина	<p>Хладне облоге, аналгетици и подизање екстремитета</p>

Артралгија	Бол у зглобовима (обично малим периферним) праћен инфламацијом, отоком и црвенилом, који се испољио у периоду од 6 недеља након вакцинације и може бити пролазан ако траје мање од 10 дана или хроничан ако траје дуже од 10 дана. Чешће се јавља код одраслих особа женског пола.	MMR	Аналгетици или нестероидни антиинфламаторни лекови
Асептични менингитис	Акутна појава знакова и симптома запаљења можданих овојница (грозница, главобоља, укочен врат, повраћање) са плеоцитозом у цереброспиналној течности (број леукоцита: 5 Le/mm^3 за децу ≥ 2 месеца и 15 Le/mm^3 за децу < 2 месеца живота) и уз одсуство микроорганизама у цереброспиналној течности, а који су се испољили у периоду од 15 дана након примене инактивисане вакцине или у периоду 2-42 дана након примене MMR вакцине.	OPV и MMR, као и инактивисане вакцине	Хоспитализација (стање је обично саморегулишуће; аналгетици и антипиретици, надокнада течности)
Брахијални неуритис	Изненадна појава дубоких и јако изражених болова у горњем делу руке и/или рамена, праћена дуготрајном мишићном слабошћу, насталих у току периода од 30 дана након примене вакцине која садржи токсид тетануса, услед дисфункције нерава руку или рамена и без захватања других делова нервног система. Губитак осећаја може бити присутан али је мање изражен. Може да се развије на истој или супротној страни од места апликације вакцине, а некада захвата обе руке.	Све вакцине које садрже токсид тетануса	Симптоматска терапија, углавном аналгетици

Целулитис	Акутна инфективна инфламација коже и поткожног ткива са тенденцијом ширења, која се појавила у току периода од 7 дана након вакцинације и коју карактерише осетљивост на додир, бол, еритем, локална топлота, индурација или отицање, као и микробиолошка лабораторијска потврда. Може бити праћен и грозницом и/или регионалном лимфаденопатијом	Све вакцине	Аналгетици, антибиотици
Дисеминовани BCG-итис	Десеминована инфекција се јавља унутар 1 –12 месеци после BCG вакцинације и потврђује се изолацијом <i>Mycobacterium bovis</i> BCG соја. Обично се јавља код имунокомпромитованих особа.	BCG	Системски антитуберкулоци (изониазид и рифампицин)
Енцефалопатија	Акутни тежак поремећај ЦНС-а, који се карактерише озбиљним смањењем нивоа свести и израженим променама менталног статуса и понашања у трајању дужем од једног дана. Карактерише га присуство било која два од три наведена симптома: а) конвулзије б) озбиљно смањење нивоа свести које траје најмање један дан или више с) уочљива разлика у понашању која траје најмање један дан или дуже Да би била повезана са давањем вакцине, неопходно је да се испољи се у току периода од 48 сати након DTP вакцине или 6-12 дана након MMR вакцине	DTP, MMR	Хоспитализација (специфична терапија не постоји, симптоматска терапија уз супортивне мере)
Грозница (висока /екстремно повишена телесна температура)	Повишена телесна температуре ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) (фебрилно стање), која се испољила обично у периоду од 48 сати након имунизације	Све вакцине	Антипиретици (парацетамол)

Guillain-Barre-ov синдром (GBS)	Озбиљан имунолошки-посредован синдром, који чини значајан удео случајева АФП, а карактерише се слабашћу, сензорним поремећајима (парестезије) и аутоимуном дисфункцијом (арефлексија), најчешће због оштећења аксона (демијелинизације), који се десио унутар периода од 6 недеља након примене вакцине.	Вакцина против грипа, менингококна коњугована вакцина	Супортивне мере, хоспитализација (плазмафереза, високе дозе имуноглобулина)
Хипотонично-хипореспонзивна епизода	Изненадна и неочекивана појава мишићне млитавости, смањеног реаговања на надражаје (губитка свести) и/или бледила или цијанозе, у току периода од 48 сати након примене вакцине и у трајању од једног минута до неколико сати, код детета млађег од 2 године.	Најчешће ДТР (пертусис компонента), ређе и након неке друге вакцине (НіВ, Нер В).	Кардиопулмонална реанимација, ургентна хоспитализација, мада су ове епизоде најчешће пролазног карактера и саморегулишуће.
Интусусцепција	Увлачење једног сегмента црева у други суседни сегмент (најчешће у пределу илеума и колона) испољено у периоду од 42 дана након примене вакцине, а који се међусобно притискају узрокујући иритацију, инфламацију и смањен проток крви, као и унутрашње крварење, озбиљну абдоминалну инфекцију и некрозу интестиналног ткива, уколико се не лечи. Предиспониранајући фактори: узраст < 1 године и мушки пол.	Ротавирусна вакцина	Хоспитализација (хируршка интервенција)
Конвулзије	Појава генерализованих конвулзија у току 3 дана након примене инактивисане вакцине или након примене ММР вакцине (најчешће у интервалу између 6 и 12 дана након апликације вакцине мада се могу јавити и касније), обично уз смањење нивоа свести и без фокалних неуролошких знакова и симптома, које могу бити афебрилне ако је ректална ТТ ⁰ нормална или фебрилне	Све вакцине, нарочито оне са компонентом против великог кашља и ММР	Обично су саморегулишуће, парацетамол, хладни облози и по потреби антиконвулзивни

	ако је ректална $TT^0 \geq 38^{\circ}C$.		
Лимфаденитис и супуративни лимфаденитис	Инфламација и увећање најмање једног лимфног чвора до ширине прста ($\geq 1,5$ цм у пречнику) или синусна дренажа преко лимфног чвора, испољена 2-6 или више месеци након примене BCG вакцине на истој страни где је вакцина дата, обично аксиларно.	BCG	Локална инстилација антитуберкулоти ка и хируршка дренажа, уколико је потребно
Нодули на месту убода	Појава чврстих малих чворића на месту давања ињекције у току 7 дана након вакцинације, са дискретно или јасно одређеном границом, пречника већег од 2,5 цм, трајања дужег од 30 дана и без формирања апсцеса и еритема.	Вакцине адсорбоване на алуминијуму	Обично спонтано пролазе након краћег или дужег времена. Наредну дозу вакцине дати на алтернативно место.
Остеитис или остеомијелитис	Инфламација кости уз изоловање узрочника <i>Mycobacterium bovis</i> сој BCG, која се испољила у току периода од 1-12 месеци након примене BCG вакцине	BCG	Системски антитуберкулоти ци (изониазид и рифампицин)
Окуло-респираторни синдром	Обострано црвенило очију уз појаву симптома дисајних путева (кашаљ, визинг, стезање у грудима, тешкоће приликом дисања, тешкоће приликом гутања, промуклост, запаљење грла) са или без едема лица	Инактивисана вакцина против грипа	Стање је обично саморегулишуће унутар 48 сати од појављивања тегоба
Паротитис	Инфламација паротидне жлезде праћена повећаном осетљивошћу на додир и болом у пределу спољашњег ушног канала, која се испољила у периоду од 5-30 дана након примене MMR вакцине.	MMR	Аналгетици, антипиретици, надокнада течности
Перзистентан, неутешан плач (вриштање)	Неутешан, упоран плач који континуирано траје током најмање три сата и који је праћен високотонским вриштањем, а испољио се у периоду унутар 48 часова након вакцинације.	ДТП, ређе друге вакцине	Аналгетици (нпр. парацетамол), обично пролази само од себе унутар 24 сата, ређе након дужег времена

Сепса	Акутна појава тешког генерализованог стања (у току 5-7 дана након примене вакцине) узрокованог бактеријском инфекцијом која је потврђена позитивном хемокултуром и индикатор је грешке у спровођењу имунизације (неадекватног поступка приликом давања вакцине).	Све вакцине	Од критичне је важности рано препознати и хоспитализовати, антибиотици парентерално уз одговарајућу супортивну терапију
Синдром токсичког шока	Изненадна појава грознице (ТТ $\geq 38^{\circ}\text{C}$), праћене честим повраћањем и воденом дијарејом у току периода од 72 сата након примене вакцине, која често за само 24-48 сати доводи до смртног исхода и такође је индикатор грешке у спровођењу имунизације.	Све вакцине	Од критичне је важности рано препознати и хоспитализовати, антибиотици парентерално и раствори
Синкопа са или без повреде	Изненадни транзиторни губитак свести (вазовагална реакција) праћен губитком постуралног тонуса, падом и могућом повредом, настао услед смањеног снабдевања можданих структура крвљу, у периоду од 24 сата након имунизације.	Све вакцине	Правилан положај са уздигнутим удовима, узимање течности, а уколико је настала повреда одговарајући третман који може захтевати и болничко лечење
Тромбоцитопенија / Идиосинкратичка тромбоцитопенична пурпура	Смањење броја тромбоцита у серуму на $<150.000 \text{ Tg/ml}$, праћено појавом петехија, модрица и/или спонтаног крварења, као и могућим хеморагијским компликацијама, а које се испољило најчешће у периоду од 12 до 25 дана након вакцинације (може се јавити у периоду од 1-83 дана)	MMR	Обично је благог карактера и саморегулишућа уколико је повезана са вакцинацијом. Некада је неопходна трансфузија тромбоцита или терапија кортикостероидима

Тешко повраћање и дијареја	Повраћање и дијареја озбиљног карактера са више од 3 епизоде у току 24 сата, који су се испољили у периоду од 3 дана након примене вакцине.	Вакцине против трбушног тифуса, беснила, јапанског енцефалитиса	Регулисање дисбаланса електролита и спречавање дехидратације
-----------------------------------	---	---	--

Поред НДНИ наведених у табели 4 треба пријавити и друге НДНИ за које здравствени радник посумња да могу да буду у вези са имунизацијом.

Учесталост појединих нежељених реакција након имунизације

У погледу учесталости извршена је класификација нежељених реакција након имунизације на пет група: веома честе, честе, повремене, ретке и веома ретке (табела 5).

Табела 5. Класификација учесталости нежељених реакција након имунизације

Категорија учесталости	Учесталост у односу на број примењених доза вакцине	Учесталост у %
Веома честе	$\geq 1/10$	$\geq 10\%$
Честе	$\geq 1/100$ и $< 1/10$	$\geq 1\%$ и $< 10\%$
Повремене	$\geq 1/1000$ и $< 1/100$	$\geq 0,1\%$ и $< 1\%$
Ретке	$\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$	$\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$
Веома ретке	$< 1/10\ 000$	$< 0,01\%$

У табелама 6 и 7 приказана је учесталост ретких, озбиљних реакција на вакцине као и учесталост уобичајених локалних и системских нежељених реакција на. Њихова учесталост је резултат испитивања вакцина пре добијања дозволе за стављање у промет као и надзора над НДНИ после добијања дозволе.

Табела 6. Озбиљне поствакциналне реакције – интервал до појаве реакције и учесталост

Вакцина	Нежељене реакције	Интервал од вакцинације до појаве реакције	Број случајева на милион доза
BCG	-Супуративни лимфаденитис	2-6 месеца	100-1000
	-BCG остеитис	1-12 месеци	1-700
	-Дисеминована BCG инфекција	1-12 месеци	~1-2

Hib	- Нису познате	-	-
Нер В	- Анафилакса	0-1h (24h)	1-2
М/ММ/МММ	- Фебрилне конвулзије - Тромбоцитопенија - Анафилакса - Енцефалопатија	6-12 дана 12-25 дана 0-1h (24h) 6-12 дана	330 30 ~1 <1
ОРV	- Вакцинални паралитички полиомијелитис (VAPP)	4-30 дана	0,4-3 ²
ТТ (DT)	- Брахијални неуритис - Анафилакса	2-28 дана 0-1h (24h)	5-10 1-6
DTwP* (целоћелијска) и DTaP (ацелуларна)	- Перзистентан плач (>3 сата) - Конвулзије - Хипотоно-хипореспонсивна епизода - Анафилакса - Енцефалопатија	0-48h 0-3 дана 0-48h 0-1h (24h) 0-2 дана	1000-6000 80-570 ³ 30-990 20 0-1

¹Ризик од појаве VAPP је већи након прве дозе (1 у 750000 у поређењу са 1 на 5,1 милиона код наредних доза), код одраслих и имунокомпромитованих

²Конвулзије су већином фебрилне и ризик зависи од година, са значајно мањим ризиком код одојчади млађе од 4 месеца

*DTwP се више не примењује у имунизационој пракси у Р. Србији

Табела 7. Учесталост локалних и системских поствакциналних реакција и третман

Вакцина	Локална реакција (бол, оток, црвенило)	Грозница (> 38°Ц)	Иритабилност, малаксалост и системски симптоми
BCG¹	90%-95%	-	-
Нер В	Одрасли до 15% Деца до 5%	1-6%	-
Hib	5%-15%	2%-10%	-
М/ММ/МММ²	~10%	5%-15%	5% (укључујући и осип)
ОРV	-	<1%	<1% ³
Пертусис (DTwP⁴)	до 50%	до 50%	до 55%
† Пнеумококна коњугована вакцина	~20%	~20%	~20%
Тетанус/DT/dT	~10% (код бустер доза: 50-85%)	~10%	~25%

третман	<ul style="list-style-type: none"> • хладне облоге на месту убода • парацетамол* 	<ul style="list-style-type: none"> • давање течности • купка или млаки сунђер • парацетамол* 	Супортивна терапија
<p>¹Способност вакцине да изазове локалну реакцију разликује се код вакцина различитих произвођача у зависности од соја коришћеног за производњу, као и броја живих микобактерија у вакцини</p> <p>²Осип се јавља код највише 5% деце које су примила MMR вакцину и пријављује се ако је праћен грозницом.</p> <p>³Дијареја, главобоља и/или болови у мишићима</p> <p>⁴Учесталост је наведена за вакцину код којих је пертусис компонента од целе ћелије (DTwP). Код ацелуларне вакцине (DTaP) учесталост је мања.</p> <p>*До 15 мг/кг на 6 до 8 сати, највише 4 дозе/24 сата</p> <p>†Извор http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm</p>			

IV - ИСТРАЖИВАЊЕ НДНИ

Зашто треба истражити пријављени НДНИ?

Крајњи циљ истраживања НДНИ је да се пронађе узрок НДНИ или кластера (груписаних) НДНИ и спречи појава сличних догађаја у будућност. Ако је узрок идентификован као грешка у спровођењу имунизације, корективне мере треба да се предузму одмах. Чак и ако узрок не може бити идентификован или се ради о коинциденталном догађају, чињеница да је спроведено истраживање догађаја само ће повећати поверење јавности према вакцинама и Националном програму имунизације.

Циљеви истраживања НДНИ су следећи:

- Да се потврди пријављена дијагноза или предложи друге могуће дијагнозе и разјасни исход медицинског инцидента.
- Да се идентификују детаљи око вакцине која је коришћена за имунизацију особе код које се јавио НДНИ.
- Да се испитају оперативни аспекти спровођења имунизације.
- Да се утврди да ли је пријављени догађај једини инцидент или је део кластера и уколико је део кластера да се утврди где је спроведена вакцинација и које вакцине/серије одређене вакцине су коришћене.
- Да се утврди да ли су слични медицински догађаји (болести/стања) регистровани код неимунизованих особа.
- Да се спречи понављање грешака у спровођењу имунизације и НДНИ узрокованих потврђеним дефектом квалитета појединих вакцина или серија вакцина.

Истраживање пријављеног НДНИ спроводи епидемиолошка служба надлежног завода, односно института за јавно здравље.

Не захтевају сви пријављени НДНИ истраживање. Када је пријава примљена, најпре треба проценити да ли је потребно истраживање НДНИ.

Истраживање се спроводи уколико НДНИ припада некој од следећих категорија:

- озбиљан НДНИ (за исход има смрт или животну угроженост, захтева болничко лечење, доводи до трајног или значајног инвалидитета или онеспособљеност, представља конгениталну аномалију или дефект при рођењу)
- до тада нерегистровани нежељени догађај након примене одређене вакцине,
- сумња на грешку у спровођењу имунизације (апсцес на месту апликације вакцине, лимфаденитис после давања BCG вакцине итд.)
- два или више случајева истог/сличног нежељеног догађаја, који су међусобно повезани временски, географски и/или су настали након примене исте вакцине/ исте серије вакцине односно имунобилошког препарата (кластер НДНИ).

Сви претходно наведени НДНИ морају се истражити одмах, а најкасније 48 сати након пријаве.

Истраживање НДНИ треба да следи стандардне принципе епидемиолошких истраживања (табела 8), при чему се сви неопходни подаци уносе у Извештај о истраживању нежељеног догађаја (образац у прилогу).

Табела 8. Кораци у истраживању НДНИ

Редни бр. корака	Корак	Активност
1	Потврдити информације из пријаве НДНИ	<ul style="list-style-type: none"> • прибавити медицинску документацију пацијента • проверити детаље о пацијенту и догађају из здравственог картона и документовати информације • прибавити детаље који недостају у пријави НДНИ
	Испитати и прикупити податке о:	<ul style="list-style-type: none"> • подаци о претходно спроведеној имунизацији • претходна медицинска историја, укључујући анамнестичке податке о сличним реакцијама или другим алергијама • породична анамнеза о сличним догађајима
	а) пацијенту	
	б) догађају	<ul style="list-style-type: none"> • анамнеза, клинички опис, сви релевантни резултати лабораторије и других спроведених дијагностичких процедура • лечење, евентуална хоспитализација и исход

2	ц) вакцини(ама) за коју постоји сумња да је довела до настанка НДНИ	<ul style="list-style-type: none"> • услови под којима се вакцине испоручују, услови складиштења, стање на монитору на бочици и запис о регистрованој температури у фрижидеру, • датум истека рока употребе вакцине, растварача и број серије,
	д) другим особама	<ul style="list-style-type: none"> • да ли су остале особе које су добиле исту врсту/ серију вакцине развиле слично стање/болест и да ли треба да буду укључени у истраживање, • да ли су друге особе имале слична стања/болест и уколико јесу утврдити да ли су примиле исту врсту/серију вакцине.
3	Проценити поштовање принципа безбедне имунизационе праксе	<ul style="list-style-type: none"> • складиштење вакцина и растварача (укључујући политику отворених бочица), да ли се у фрижидеру намењеном за вакцине чува још нешто осим вакцина; да ли се вакцине/растварачи складиште са другим лековима; да ли постоје ампуле на којима нема етикете, рок употребе вакцина, усаглашеност изгледа вакцина са подацима на паковању, односно у Сажетку карактеристика лека, да ли неке отворене бочице изгледају контаминирано. • процедуре при спровођењу имунизације (реконституција, техника извлачења појединачних доза вакцине код вишедозних паковања, техника апликације, врста шприцева и игала које се користе, поштовање принципа безбедности при руковању иглама и шприцевима; одлагање отворених бочица, начин одлагања медицинског отпада). • обученост кадра који спроводи имунизацију,
4	<p>Формулисати радну хипотезу о вероватном/могућем узроку(цима) НДНИ чим постоји довољно релевантних информација. Циљ истраживања требало би да буде прикупљање података, како би се потврдила радна хипотеза.</p> <p>У складу са тим, уколико је неопходно, узети узорке за лабораторијско испитивање.</p>	
5	Завршетак истраживања	<ul style="list-style-type: none"> • на основу прикупљених информација попунити Извештај о истраживању НДНИ

Извештај о истраживању НДНИ, на прописаном обрасцу и сву релевантну документацију епидемиолошка служба надлежног ИЈЗ/ЗЈЗ доставља Стручном тиму за теже нежељене реакције/контраиндикације (у даљем тексту: Стручни тим) који је основан за територију надлежности ИЈЗ/ЗЈЗ, као и ИЈЗ Србије у року од три дана од спроведеног истраживања.

Лабораторијско испитивање

Лабораторијска испитивања могу понекад потврдити или одбацити сумњу у узрок НДНИ. Међутим, треба их захтевати на основу постојања јасне сумње, а не као рутински поступак, а свакако никада пре него што се постави радна хипотеза о узроку НДНИ.

Тестирање хемијског састава и стерилности вакцине или растварача, као и стерилности шприца или игле спроводи се само уколико постоји јасна сумња да је НДНИ последица грешке у спровођењу имунизације (неадекватан транспорт и чување вакцине, неадекватна реконституција, нестерилна ињекција) или дефекта квалитета вакцине. Тестирање квалитета саме вакцине је веома ретко неопходно и спроводи се према одредбама прописа и водича који се односе на ванредну контролу квалитета лека.

Биохемијско, патохистолошко и микробиолошко тестирање хуманих узорка такође се не ради рутински већ само уколико постоји јасна сумња, при чему врста узорка зависи од природе пријављеног НДНИ.

Истраживање кластера НДНИ

Кластер НДНИ представљају два или више случаја истог или сличног НДНИ који су повезани временски, географски (просторно) и/или са примењеном вакцином, односно серијом вакцине.

Истраживање кластера НДНИ почиње постављањем дефиниције случаја и идентификовањем свих случајева који задовољавају наведену дефиницију.

Након тога треба прикупити следеће:

- детаљне податке о свакој особи код које се НДНИ јавио,
- податке који се односе на складиштење вакцина и сам начин спровођења имунизације.

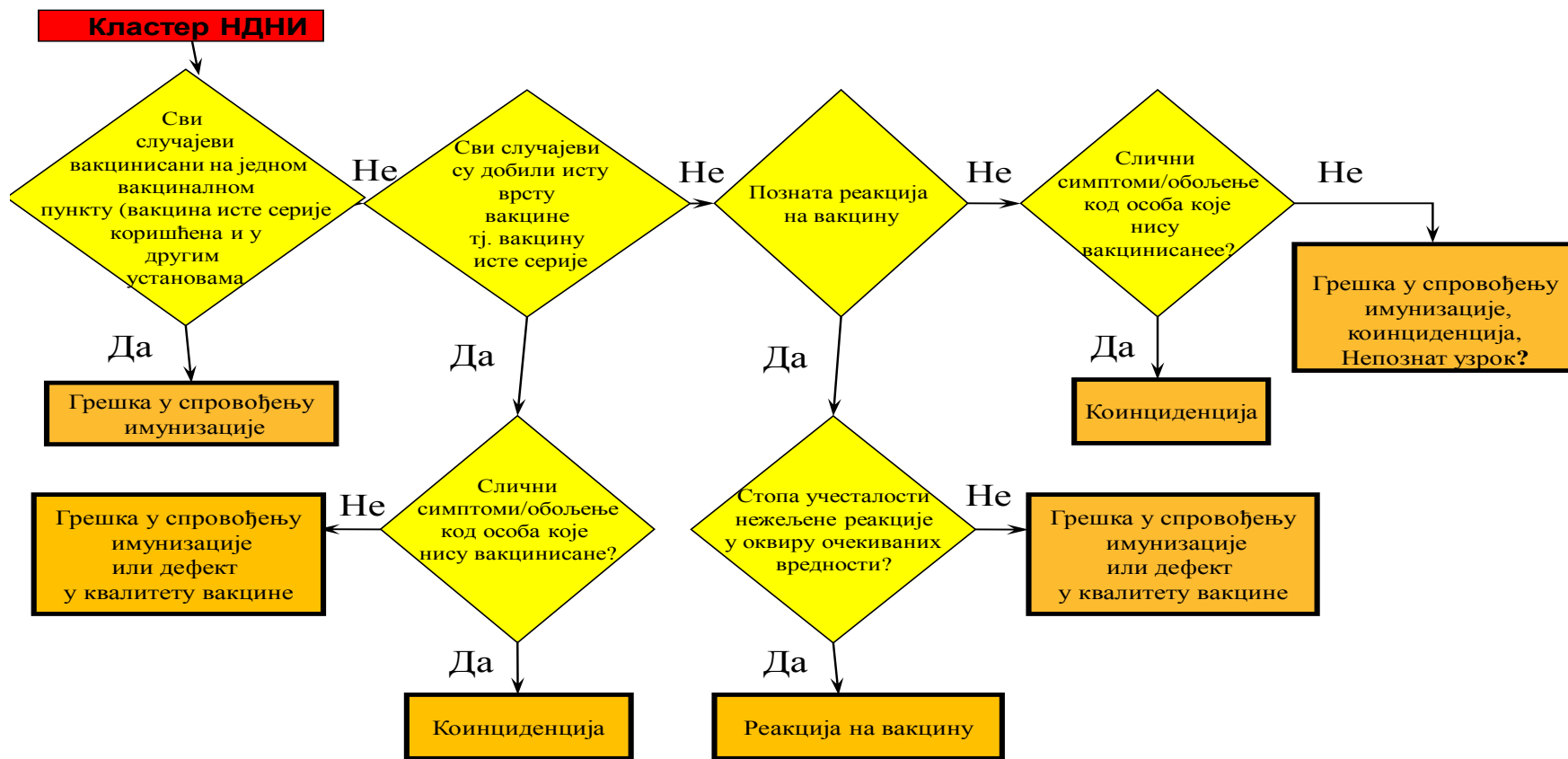
Обично је најбитније да се испита могућност постојања дефекта квалитета вакцине, као и могућности да је дошло до грешке у спровођењу имунизације. За нове вакцине уведене у Календар имунизације или примену вакцине која се користи већ дуже време, али у другој циљној популацији (на пр. други узраст), кластер НДНИ може представљати раније препознату реакцију повезану са вакцинама. Неки од могућих узрока појаве кластера НДНИ приказани су у табели 11.

Табела 11. Могући узроци појаве кластера НДНИ

Специфични узрок НДНИ	Карактеристике кластера
Реакција на вакцину (изазвана вакцином као производом или дефектом квалитета вакцине)	<ul style="list-style-type: none">• Ако је у свим случајевима примењена иста врста вакцине или иста серија вакцине и у заједници не постоје слични случајеви.• Ако је повећана учесталост догађаја пријављених из вишеструких извора.

Грешка у спровођењу имунизације	<ul style="list-style-type: none">• Ако је свим случајевима вакцину дао исти здравствени радник или је имунизација свих случајева спроведена у истој здравственој установи/вакциналном пункту.
Коинциденција	<ul style="list-style-type: none">• Ако случајеви укључују и лица истог узраста, из исте области, који нису претходно били вакцинисани.
Анксиозношћу изазвана реакција након имунизације	<ul style="list-style-type: none">• Случајеви синкопе после имунизације су добро познате анксиозношћу изазване реакције, најчешће код адолесценткиња.

Слика 1 Алгоритам идентификације узрока кластера НДНИ



Истраживање смртог случаја након имунизације

Истраживање смртог случаја након имунизације мора да буде спроведено одмах по добијању пријаве, без одлагања.

Обдукцију, уз узимање одговарајућих узорака за лабораторијско тестирање, треба спровести код свих смртних случајева за које се сумња да су повезани са вакцином/имунизацијом, пре доношења закључка о узрочној повезаности.

V - ПРОЦЕНА УЗРОЧНЕ ПОВЕЗАНОСТИ ИЗМЕЂУ ВАКЦИНЕ / ИМУНОБИОЛОШКОГ ПРЕПАРАТА И НДНИ (ПРОЦЕНА УЗРОЧНОСТИ)

Процена узрочности је систематска евалуација расположивих података о пријављеном НДНИ, на основу које се утврђује вероватноћа узрочне повезаности између нежељног догађаја и примљене вакцине(а) /имунобиолошког препарата.

Процена узрочности спроводи се на захтев доктора медицине који спроводи имунизацију и који подноси захтев за утврђивање теже нежељене реакције након имунизације или на захтев надлежне епидемиолошке службе ЗЈЗ/ИЈЗ након истраживања пријављеног НДНИ. Захтев се подноси на прописаном обрасцу у прилогу (захтев за утврђивање теже нежељене реакције).

Процену узрочности спроводе:

1. Стручни тим надлежног ИЈЗ/ЗЈЗ
2. Стручни тим на националном нивоу

Стручни тим надлежног ИЈЗ/ЗЈЗ по извршеној процени узрочности доставља закључак на обрасцу у прилогу ИЈЗ Србије (закључак Стручног тима о утврђеној тежој нежељеној реакцији).

ИЈЗ Србије извештај о истраживању НДНИ и закључак Стручног тима надлежног ИЈЗ/ЗЈЗ доставља Стручном тиму на националном нивоу на финалну класификацију.

Стручни тим на националном нивоу:

- потврђује/одбацује закључак о узроку НДНИ који је донео Стручни тим надлежног ИЈЗ/ЗЈЗ,
- врши процену узрочности уколико Стручни тим надлежног ИЈЗ/ЗЈЗ није могао да утврди потенцијални узрок НДНИ

Процена узрочности врши се за све случајеве НДНИ за које је епидемиолошка служба ИЈЗ/ЗЈЗ спровела истраживање.

У случају симултаног давања више вакцина, процену узрочности треба обавити посебно за сваку суспектну вакцину.

Када се јави кластер НДНИ, неопходно је посебно размотрити сваки случај и спровести независну процену узрочности за сваки регистровани случај из кластера.

Предуслови за процену узрочности

Постоје три предуслова која сваки пријављени НДНИ треба да испуни пре започињања процене узрочности:

1. Истраживање случаја НДНИ треба завршити до краја. Преурађене процене са неадекватним информацијама могу да доведу до заблуде у класификацији случаја.
2. Сви детаљи о случају треба да буду доступни у тренутку вршења процене (попуњен образац за истраживање НДНИ, лабораторијски налази, налази других дијагностичких процедура, налази обдукције по потреби).
3. Мора да постоји валидна дијагноза НДНИ

Кораци у процени узрочности:

Корак 1: Одредити да ли случај НДНИ задовољава минимум критеријума за процену узрочности при чему је непоходно:

- 1) Најпре потврдити да је вакцина примљена пре настанка НДНИ.
- 2) Имати „валидну дијагнозу“ пријављеног НДНИ. Валидна дијагноза може бити нежељени или неочекивани симптом или знак, абнормални налаз лабораторијских анализа или обољење. Дијагноза треба да буде заснована на стандардној дефиницији случаја. Ако је могуће, најбоље је користити дефиниције случаја које је развила организација Brighton Collaboration. Свакако, уколико то није могуће, дефиницију случаја треба преузети из стандардне медицинске литературе, националних водича или локалне праксе. Уколико пријављени НДНИ нема валидну дијагнозу, онда не може бити класификован и треба прикупити додатне информације како би се поставила валидна дијагноза.

Корак 2: Систематски анализирати релевантне и доступне информација у циљу проналажења могућег узрока НДНИ попуњавањем табеле 12.

Табела 12. Процена узрочности НДНИ: главне чињенице које треба проверити

I Да ли постоји иједан јак доказ за други узрок?	Да	Не	НПо	НПр	Напомена
Да ли клинички преглед или лабораторијско тестирање пацијента потврђује други узрок?					
II Да ли постоји позната узрочна повезаност са вакцином/имунизацијом?					
а) Са вакцином као производом					
Да ли постоји доказ у медицинској литератури да ова вакцина може узроковати пријављени НДНИ, чак и када је апликована на одговарајући начин?					

Да ли постоји биолошка веродостојност да вакцина може да изазове тај догађај?					
Да ли специфични лабораторијски тест доказује узрочну улогу вакцине (антигена) или било које њене друге компоненте?					
б) Са дефектом у квалитету вакцине					
Да ли постоји могућност да је постојао дефект у квалитету вакцине?					
ц) Са грешком при спровођењу имунизације					
Да ли је евидентирана грешка у прописивању вакцине или нису праћене препоруке за примену вакцине?					
Да ли је вакцина или било који њен саставни део (нпр. растварач) апликован као нестерилан?					
Да ли је било промена у физичком изгледу вакцине у време апликације?					
Да ли је постојала грешка у припреми (растварању) вакцине?					
Да ли је било грешака у транспорту и складиштењу вакцине?					
Да ли је вакцина апликована на неодговарајући начин? (погрешна доза, место апликације, величина игле итд.)					
д) Са анксиозношћу због примене вакцине					
Да ли је догађај могао бити узрокован анксиозношћу повезаном са имунизацијом?					
(Време). Уколико је „да“ одговор на било које питање из одељка II					
Да ли се догађај одвијао у периоду временског интервала са ризиком за настанак НДНИ, након примене вакцине?					
III Да ли постоји јак доказ против узрочне повезаности?					
Да ли постоје публиковани докази (на пр. систематски прегледи литературе) против узрочне повезаности?					
IV Остали фактори од утицаја на класификацију					
Да ли се исти или сличан догађај десио након претходне(их) дозе(а) исте или сличне вакцине?					
Да ли се догађај дешавао у прошлости независно од имунизације?					
Да ли се догађај могао десити независно од имунизације (стопе учесталости тог догађаја пре увођења имунизације том вакцином)?					
Да ли је пацијент боловао од неке друге болести пре појаве догађаја или је постојао неки од фактора ризика који је могао да допринесе настанку догађаја?					
Да ли је пацијент узимао било какву терапију пре имунизације?					

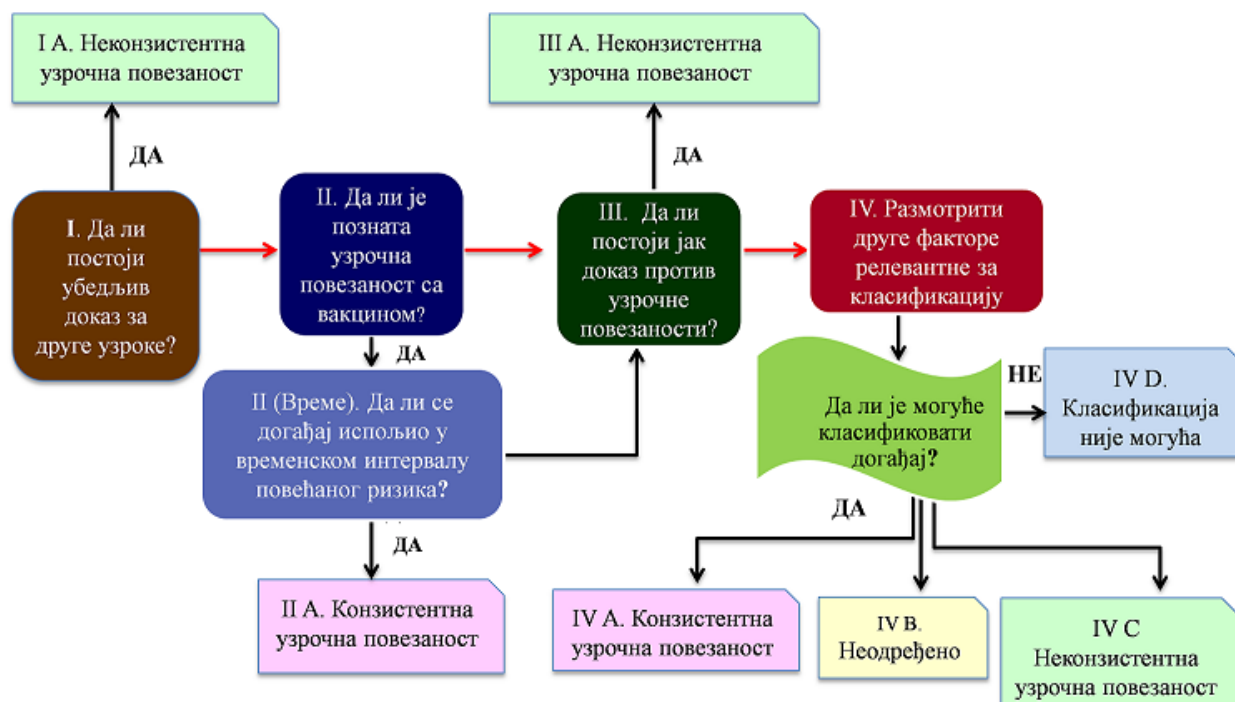
Да ли је пацијент био потенцијално изложен неком другом фактору ризика пре догађаја (токсин, алерген итд.)

--	--	--	--	--

НПо – није познато НПр – није примењив

Корак 3: Алгоритам: Одредити смернице о узрочности на основу претходно прикупљених информација (Слика 2)

Слика 2. Алгоритам за процену узрочности НДНИ



Корак 4: Класификација

Класификација је заснована на доступности адекватних информација. Након употребе алгоритма случај може бити класификован на начин приказан на слици 3.

Слика 3. Класификација НДНИ на основу процене узрочности



Финална класификација (корак 4) је критична, јер она одређује које корективне мере је неопходно спровести. Финална класификација НДНИ може да се ревидира након ажурирања постојећих или добијања нових информација.

VI ПОВРАТНА ИНФОРМАЦИЈА УЧЕСНИЦИМА У НАДЗОРУ НАД НДНИ

Након завршене процене узрочности, закључак о узроку НДНИ Стручног тима на националном нивоу доставља се Институту за јавно здравље Србије, а Институт га доставља Стручном тиму надлежног ИЈЗ/ЗЈЗ, који је упутио документацију на финалну класификацију и АЛИМС-у.

Стручни тим надлежног ИЈЗ/ЗЈЗ доставља закључак Стручног тима на националном нивоу доктору медицине који је пријавио НДНИ. АЛИМС извештава о тежој нежељеној реакцији носиоца дозволе за лек.

Мере које треба предузети након завршетка истраживања, односно процене узрочности НДНИ, зависе од утврђеног узрока НДНИ, а њихово спровођење координишу Министарства здравља, ИЈЗ Србије и АЛИМС.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. World Health Organization, Geneva 2014 (Revised March 2016).
2. WHO. Causality Assessment of an Adverse Event Following Immunization (AEFI). User manual for the revised WHO classification second edition (WHO/HIS/EMP/QSS. January 2018). World Health Organization, Geneva 2018.
3. WHO. Adverse event following immunization – AIDE-MEMOIRE ON CAUSALITY ASSESSMENT. http://www.who.int/vaccine_safety/en/
4. CDC. General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report – MMWR 2011; RR Vol. 60 (No. 2):1-61.
5. Institute of Medicine. 2012. Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/13164>.
6. Министарство здравља Републике Србије. Закон о заштити становништва од заразних болести („Сл. гласник РС“ бр. 15/16)
7. Министарство здравља Републике Србије. Правилник о допуни правилника о пријављивању заразних болести и других здравствених питања („Сл. гласник РС”, бр. 44/17, 58/18)
8. Министарство здравља Републике Србије. Закон о лековима и медицинским средствима Србије („Сл. гласник РС”, бр. 30/2010, 107/2012 и 113/2017)
9. Министарство здравља Републике Србије. Правилником о начину пријављивања, прикупљања и праћења нежељених реакција на лекове (Сл. гласник РС 64/2011, 75/2017 и 82/2017)

ПРИЛОГ

1. Образац за пријављивање НДНИ
2. Извештај о истраживању НДНИ
3. Захтев за утврђивање теже нежељене реакције након имунизације
4. Закључак Стручног тима о утврђеној тежој нежељеној реакцији након имунизације